Münster i/W. 1934. No 29 Med Diss

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Akonitin, Erythrophlein und Spartein auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westfalen)

vorgelegt von
Wilhelm Bomfleur, Zahnarzt
aus Schüttorf / Hann.

1934

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547224_0053

Ueber den Einfluß von Akonitin, Erythrophlein und Spartein auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Der Einfluß der Alkaloide, die dem Digitalisglykosid ähnlich wirken, auf intermediäre Stoffwechselvorgänge ist bisher lediglich in einigen Arbeiten aus dem hiesigen Institut bearbeitet worden. Zimmermann[1]) prüfte das Verhalten einiger Dehydrierungsvorgänge und stellte nur eine geringe Einwirkung der drei Gifte fest. Als besonders wirksam erwies sich nur das Erythrophlein, das unter anderem den Glukoseabbau durch Herzmuskel stark anregt. Behnisch[2]), die den Sauerstoffverbrauch von überlebendem Gewebe prüfte, fand für die Alkaloide eine den Digitalisglykosiden ähnliche Stoffwechselwirkung und speziell eine gesteigerte Glukoseverbrennung durch Herzmuskel.

In der vorliegenden Arbeit soll der anaerobe Kohlenhydratabbau durch verschiedene Organe bearbeitet werden, der vor allem bekanntlich die Spaltungsprodukte der Kohlenhydrate zur Verfügung stellt, an denen dann die Oxydation einsetzt.

Untersucht wurden 1. Aconitinum nitricum, 2. Erythrophleinum sulfuricum und 3. Sparteinum sulfuricum. Die Konzentration der Gifte in den Versuchsansätzen ist in den Tabellen vermerkt. Die Versuchsanordnung ist die in diesem Institut übliche, sodaß sich eine Beschreibung erübrigt.

Versuchsserie I.

Bei Untersuchung der Herzstoffwechselwirkung ist besonders die Frage wichtig: wie wird der Abbau der Glukose durch Herzmuskel durch die Gifte verändert. Das Verhalten des Glukosestoffwechsels ist deswegen bedeutsam, weil der Herzmuskel im

[1]) L. Zimmermann: Inaugural-Dissertation Münster 1933.
[2]) I. Behnisch: Inaugural-Dissertation Münster 1933.

Gegensatz zum Skelettmuskel von allen Kohlenhydraten die Glukose leicht verwertet. Der Herzmuskel deckt seinen Energiebedarf im wesentlichen aus Glukose. Angriffspunkte von Giften können alle Zwischenvorgänge sein, die das Glukosemolekül in einfache Verbindungen zerlegen. Als erster Angriffspunkt kommen die Gewebsphosphatesen in Frage, die das Glukosemolekül in Hexosephosphorsäure-Ester umwandeln, nachdem es zuvor in eine speziell der Veresterung zugänglichen Form überführt worden ist. Wird die Veresterungsreaktion durch Gifte verlangsamt, dann muß sich hieraus ein verzögerter Glukoseabbau ergeben. Die gebildete Hexosephosphorsäure wird durch die Gewebsphosphatasen aufgespalten unter Bildung einer labilen Hexose und unter Freiwerden von anorganischer Phosphorsäure. Auch die Gewebsphosphatasen können Angriffspunkte von Giften sein. Hemmen diese die Aufspaltung der Hexosephosphorsäure-Ester bei gleichbleibender Bildung, so ergibt sich hieraus gleichfalls eine Verzögerung des Glukoseabbaues. Einblicke in die Wirkungsweise von Giften auf den Phosphatstoffwechsel, der mit dem Kohlenhydratabbau eng verknüpft ist, erhält man durch Untersuchung der Phosphorsäureester bildenden und spaltenden Fermente. In der Arbeit soll die Bildung der Milchsäure bestimmt werden, die aus der labilen Hexose als Endprodukt unter anaeroben Bedingungen, die in unseren Versuchen innegehalten wurden, entsteht. Die Zwischenstufen sind bislang unbekannt. Man muß sich vorstellen, daß das Hexosemolekül sich umlagert wahrscheinlich unter Abspaltung von Wasser und dann gesprengt wird, wodurch zwei Moleküle Triosen, also Verbindung mit drei Kohlenstoffen, entstehen und schließlich Milchsäure gebildet wird. Der oxydative Glukoseabbau, der u. a. Gegenstand einer Arbeit von Behnisch war, setzt an den Triosen ein.

In den folgenden Versuchen, deren Ergebnisse in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt sind, kommt nur die Endwirkung der Alkaloide auf den Glukoseabbau zum Ausdruck. An welcher Zwischenstufe des Glukoseabbaus die Gifte angreifen, läßt sich also aus diesen Versuchen nicht ersehen.

Die Versuche sind mit der Herzmuskulatur vom Hund und Rind angestellt worden.

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Alkaloide in den stärkeren Verdünnungen die Milchsäurebildung aus Glukose anregen, mithin den Glukoseabbau beschleunigen. Das Maximum der Förderung liegt für die drei Alkaloide bei verschieden hohen

Tabelle 1 Glukosezusatz
Herz (Hund)

Nr.	Alkaloide	Milchsäure: mg %						
		direkter Versuch	Nullversuch	Glukosezusatz Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}
1	Aconitin	208	400	810	800	892	836	744	728
	Erythrophlein	208	400	810	912	808	728	632	516
	Spartein	208	400	810	848	904	952	868	804
2	Aconitin	167	374	604	692	725	755	612	560
	Erythrophlein	167	374	604	694	672	644	652	526
	Spartein	167	374	604	675	706	710	720	660
3	Aconitin	226	245	810	860	890	820	760	730
	Erythrophlein	226	245	810	812	850	790	665	568
	Spartein	226	245	810	806	840	885	930	725

Tabelle 2 Glukosezusatz
Herz Versuch 1: Hund; Versuch 2 und 3: Rind

Nr.	Alkaloide	Milchsäure: mg %						
		direkter Versuch	Nullversuch	Glukosezusatz Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-10}	1.10^{-8}	1.10^{-6}	1.10^{-4}
1	Aconitin	310	482	1260	1412	1360	1355	1080
	Erythrophlein		482	1260	1420	1022	810	670
	Spartein		482	1260	1290	1080	1048	948
2	Aconitin	306	424	474	485	540	566	594
	Erythrophlein		424	474	600	566	560	532
	Spartein		424	474	485	516	604	594
3	Aconitin	472	520	635	755	786	796	690
	Erythrophlein		520	635	660	694	720	716
	Spartein		520	635	742	765	760	774

Konzentrationen. Bei größeren Gaben, in höheren Konzentrationen ist die Milchsäurebildung aus Glukose meist verzögert. Besonders stark und regelmäßig ist die Förderung bei Erythrophlein bei der Herzmuskulatur vom Hund. Das Erythrophlein steigert die Milchsäurebildung gegenüber dem Kontrollversuch in Versuch 1 der Tabelle 1 maximal um 25%, in Versuch 2 um 39%, in Versuch 3 um 7% und in Versuch 1 der Tabelle 2 um 21%, im Durchschnitt also um 23%. Umgekehrt beträgt die bei der von uns verwandten höchsten Konzentration von 1.10^{-5} in Tabelle 1 die recht erhebliche Hemmung der Milchsäure 72%, bzw. 34%, bzw. 34%, im Durchschnitt also 47%. Die Milchsäureausbeute beträgt also gegenüber dem Kontrollversuch ungefähr die Hälfte, nimmt mit ansteigender Konzentration noch erheblich zu und macht bei der Konzentration von 1.10^{-4} 78% aus. Die Milchsäurebildung ist also hier um $^1/_5$ gesunken. Die beiden anderen Alkaloide Akonitin und Spartein sind erheblich schwächer toxisch. Die Verbesserung der Milchsäurebildung in schwachen Konzentrationen ist bei diesen beiden Stoffen von derselben Größenordnung wie bei Erythrophlein Die maximalen Steigerungen machen in den Versuchen in Tabelle 1 beim Akonitin 20%, bzw. 66%, bzw. 14%, also durchschnittlich 33% aus. Beim Spartein 35%, bzw. 50%, bzw. 21%, im Durchschnitt also 35% aus.

Die Herzmuskulatur vom Rind spricht auf die Gifte etwas anders an als die Herzmuskulatur vom Hund. Zu einer Hemmung der Milchsäurebildung kommt es selbst bei den höchsten Konzentrationen der Gifte nicht. Die bei der Herzmuskulatur vom Rind sehr geringe Milchsäurebildung aus Glukose wird durch die Gifte stark angeregt und beträgt ein Mehrfaches der normalen Milchsäureausbeute. In Versuch 2 der Tabelle 2 wird die Milchsäurebildung aus Glukose im Kontrollversuch auf 50 mg %, durch das Akonitin auf 170 mg %, durch das Erythrophlein auf 176 mg % und durch das Spartein auf 180 mg % erhöht. Derart starke Ausschläge finden sich auch in Tabelle 2, Versuch 3.

Der Ausfall der Herzmuskelversuche vom Hund zeigt ebenso wie bei den Digitalisstoffen eine fördernde Wirkung starker Verdünnungen auf die Glukoseverwertung und somit eine Verbesserung der energieliefernden Vorgänge im Herzmuskel, die als Grundlage einer therapeutischen Wirkung gelten darf. Dem gegenüber entspricht die Hemmungswirkung der hohen Konzentrationen der toxischen Schädigung des Herzens. Besonders deutlich zeigt sich das am Beispiel des Erythrophleins.

Versuchsserie II.

Der oben beschriebene Abbaumechanismus der Glukose ist in allen Organen verwirklicht mit Ausnahme von Hirngewebe, Lunge und Retina, sowie bei den Tumoren. Diese Organe unterscheiden sich also hinsichtlich der Glukoseverwertung grundsätzlich von den anderen Geweben. Der Abbau der Glukose führt nicht über Phosphorsäureester, das Phosphat ist für den Abbau bedeutungslos. Der Phosphatstoffwechsel hat also hier keine Berührung mit dem Zuckerstoffwechsel. Da die Zwischenstufen, die von der Glukose zur Milchsäure führen in den beiden Organtypen verschieden sind, so darf man auch eine unterschiedliche Giftempfindlichkeit beim Glukoseabbau erwarten.

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß dies auch der Fall ist.

Die Alkaloide steigern bei allen Konzentrationen die Milchsäurebildung aus Glukose durch Hirngewebe. Das Hirngewebe vom Hund und Rind spricht grundsätzlich gleich an. Die Ausschläge sind jedoch beim Hundehirn größer. Im Hundehirn ist die Milchsäurebildung durch Akonitin maximal um 70%, durch Erythrophlein um 72%, durch Spartein um 70% gesteigert, im Rinderhirn dagegen um 18%, bzw. 10%, bzw. 15% gesteigert. Die Hemmungswirkung auf den Glukoseabbau, die am Herzen durch die höheren Konzentrationen der Gifte bewirkt wird, fehlt in den Hirnversuchen.

Tabelle 3 Glukosezusatz

Hirn, Versuch 1: Hund; Versuch 2: Rind

Nr.	Alkaloide	Milchsäure: mg %						
		direkter Versuch	Nullversuch	Glukosezusatz				
				Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-10}	1.10^{-8}	1.10^{-6}	1.10^{-4}
1	Aconitin	180	189	556	744	800	810	722
	Erythrophlein		189	556	698	735	820	730
	Spartein		189	556	810	732	735	564
2	Aconitin	171	157	615	685	685	690	696
	Erythrophlein		157	615	660	660	640	594
	Spartein		157	615	650	684	612	608

Versuchserie III.

Für die Untersuchungen des Glykogenabbaues ist besonders Skelettmuskel sehr geeignet, weil er im Gegensatz zum Herzmuskel Glykogen sehr leicht in Milchsäure überführt. Der Skelett- und Herzmuskel verhalten sich also, was das Abbauvermögen von Glukose und Glykogen angeht, genau entgegengesetzt. Wie beim Abbau der Glukose durch Herzmuskel, so greift auch beim Glykogenabbau die Phosphorsäure in die Abbauvorgänge ein. Die aus dem Glykogen durch hydrolytische Spaltungsvorgänge, die das Werk der Gewebsamylase sind, entstehende Hexose wird gleichfalls mit Phosphorsäure verestert und, wie beim Glukoseabbau durch Herzmuskel beschrieben, weiter verändert. Die Milchsäure ist also auch hier das Endprodukt des anaeroben Kohlenhydratabbaus. Ihre Menge gestattet uns nicht, Rückschlüsse auf den feineren Mechanismus des Kohlenhydratabbaues zu ziehen.

Die Versuchsergebnisse sind aus den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Tabelle 4 Glykogenzusatz
Skelettmuskel (Kaninchen)

Nr.	Alkaloide	Milchsäure: mg %						
		direkter Versuch	Nullversuch	Glykogenzusatz				
				Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-9}	1.10^{-8}	1.10^{-7}	1.10^{-6}	1.10^{-5}
1	Aconitin	480	690	1602	1608	1626	1410	1608	1608
	Erythrophlein		690	1602	1410	1426	1600	1354	1600
	Spartein		690	1602	1292	1550	1600	1500	1472
2	Aconitin	594	780	1464	1494	1368	1314	1248	1488
	Erythrophlein		780	1464	1410	1470	1536	1524	1644
	Spartein		780	1464	1368	1764	1476	1428	1512
3	Aconitin	486	1035	1587	1716	1734	1884	1860	1710
	Erythrophlein		1035	1587	1602	1956	1764	1560	1884
	Sparteia		1035	1587	1752	1758	1780	1638	1752
4	Aconitin	576	924	1682	1560	1512	1500	1464	1680
	Erythrophlein		924	1682	1776	1726	1688	1644	1812
	Spartein		924	1682	1680	1830	1704	1644	1620

Tabelle 5 Glykogenzusatz

Versuch 1 und 2: Skelettmuskel (Kaninchen); Versuch 3: Herzmuskel (Hund); Versuch: 4 Herzmuskel (Rind)

Nr.	Alkaloide	Milchsäure: mg %						
		direkter Versuch	Nullversuch	Glykogenzusatz				
				Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-10}	1.10^{-8}	1.10^{-6}	1.10^{-4}
1	Aconitin	514	644	900	1050	1056	1092	1006
	Erythrophlein			900	925	922	940	956
	Spartein			900	1002	845	852	950
2	Aconitin	424	460	992	1012	996	946	900
	Erythrophlein			992	866	892	1048	994
	Spartein			992	878	855	906	965
3	Aconitin	310	482	566	554	608	504	448
	Erythrophlein			566	554	640	532	450
	Spartein			566	576	568	580	495
4	Aconitin	472	520	535	510	518	465	450
	Erythrophlein			535	585	590	590	522
	Spartein			535	526	564	585	576

Wie aus den Versuchen hervorgeht ist der Verlauf der Wirkungskurven der Alkaloide recht eigenartig. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß bei mittleren Alkaloidkonzentrationen ein Minimum der Milchsäureausbeute auftritt. Dieses Minimum liegt beim Akonitin in Versuch 1 Tabelle 4 bei einer Konzentration von 1.10^{-7}, in Versuch 2 und 4 bei einer Konzentration von 1.10^{-6}. Zu einer Steigerung der Milchsäurebildung kommt es im allgemeinen nicht. Lediglich in Versuch 3 ist die Milchsäurebildung gesteigert. Dies Verhalten des anaeroben Glykogenabbaues stimmt mit Befunden überein, die Behnisch bei Untersuchung des oxydativen Glykogenabbaus erhob. Auch in ihren Versuchen finden wir die stärksten Hemmungen bei mittleren Konzentrationen. Die Versuche liefern uns einen Hinweis, daß die Hemmung des oxydativen Glykogenabbaus wenigstens z. T. durch eine Verzögerung der anaeroben Spaltungsvorgänge beruht, die das Glykogen in oxydable Verbindungen überführen.

Die Milchsäurebildung aus Glykogen durch Herzmuskel in Tabelle 5, Versuch 3 und 4, die im Gegensatz zum Skelettmuskel sehr gering ist, wird durch die Alkaloide in starken Verdünnungen in den meisten Fällen angeregt und bei der höchsten Konzentration in der Regel gehemmt. Der Glykogenabbau durch Herzmuskel weist also eine andere Giftempfindlichkeit auf wie beim Skelettmuskel. Es ist dies auch weiter nicht verwunderlich, weil nach Versuchen von Haarmann[3]) der Abbaumechanismus ein verschiedener ist.

Versuchsserie IV.

Nach Haarmann[4]) ist Hexosediphosphat im Skelettmuskel ein annähernd ebenso starker Milchsäurebildner wie Glykogen. Das trifft für die Skelettmuskulatur des Kaninchens zu, nicht aber für die vom Hund. Hier ist Hexosediphosphat dem Glykogen überlegen.

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß die Alkaloide die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat nicht herabsetzen. Die Steigerung der Milchsäurebildung ist vor allem in Versuch 2, bei der die Muskulatur bei einem Hungertier zur Untersuchung kam, sehr erheblich. In Versuch 1 ist die Einwirkung nur sehr gering. Das Erythrophlein ist den übrigen Alkaloiden überlegen.

Tabelle 6 Hexosediphosphatzusatz
Skelettmuskel (Kaninchen)

Nr.	Alkaloide	Milchsäure: mg %						
		direkter Versuch	Nullversuch	Hexosediphosphatzusatz				
				Konzentration der Alkaloide				
				0,0	1.10^{-10}	1.10^{-8}	1.10^{-6}	1.10^{-4}
1	Aconitin	514	644	1052	1080	1066	1072	986
	Erythrophlein			1052	1038	1086	1114	1150
	Spartein			1052	1074	1050	1054	1050
2	Aconitin	424	460	568	542	585	762	685
	Erythrophlein			568	542	706	722	730
	Spartein			568	652	694	616	572

[3]) W. Haarmann: Biochemische Zeitschr. 255, 103, 1932.
[4]) W. Haarmann: ebenda 255, 151, 1932.

Versuchsserie V.

In den folgenden Versuchen wurde die Menge des aus Stärke durch die Leberamylase gebildeten Zuckers, der sich biologisch wie α-β-Glukose verhält, untersucht. Milchsäurebestimmungen wurden nicht ausgeführt, weil nach Haarmann[5]) die Leber Glykogen bzw. Stärke nicht zu Milchsäure spaltet. Die Leber nimmt im Glykogenstoffwechsel eine Sonderstellung ein, indem die entstehenden Spaltprodukte, reduzierender Zucker, chemisch von dem von den übrigen Organen entstehenden Zuckern verschieden sind. Diese reduzierenden Zucker, die in der Leber auftreten, verhalten sich biologisch wie α-β-Glukose, die reduzierenden Zucker der übrigen Organe wie Glykogen. Die Glykogenhydrolysate der Leber führen in allen Organen zu einer vermehrten Milchsäurebildung, die auch aus Glukose Milchsäure entstehen lassen, nicht aber die Glykogenhydrolysate aus den übrigen Organen. Sie geben nur dem Skelettmuskel zur vermehrten Milchsäurebildung Anlaß, nicht aber in den vorwiegend glukoseabbauenden Organen.

Wie aus den aus Tabelle 7 wiedergegebenen Versuchen zu entnehmen ist, steigert das Akonitin in den stärkeren Verdünnungen die Glykogenhydrolyse. Das Spartein ist ohne jede Einwirkung. Es führt jedoch wie das Akonitin in den höheren Konzentrationen zu einer leichten Verzögerung der Stärkeverzuckerung. Das Erythrophlein wirkt bei verschiedenen Tieren nicht einheitlich. In Versuch 1 ist die Zuckerbildung vermehrt, in Versuch 2 vermindert. Da bei verstärktem Glykogenabbau in der Leber der Glukosegehalt der Leber steigt, muß also auch der Zuckergehalt der Leber erhöht sein. Diese Frage ist bislang nicht erörtert worden.

[5]) W. Haarmann: Biochem. Zeitschr. 255, 103, 1932.

Tabelle 7 Stärkezusatz

Leber (Kaninchen)

Versuchsanordnung		mg % Glukose		mg % Glukose-nachbildg.		Glukosenach-bildung: % vom Kontrollversuch	
		1	2	1	2	1	2
direkter Versuch		2520	2080	—	—	—	—
Nullversuch		5010	3770	2490	1690	—	—
Kontrollvers. (Stärke)		5760	4425	3240	2345	100	100
Aconitin	1.10^{-9}	6100	5200	3580	3120	111	134
„	1.10^{-8}	6210	4610	3690	2530	114	108
„	1.10^{-7}	6670	4550	4950	2470	128	105
„	1.10^{-6}	6100	4220	3580	2140	111	91
„	1.10^{-5}	5650	3910	3110	1830	97	78
Erythrophlein	1.10^{-9}	5450	3900	2930	1820	91	78
„	1.10^{-8}	5780	3920	3260	1840	101	79
„	1.10^{-7}	6160	3900	3640	1820	112	78
„	1.10^{-6}	6030	4140	3510	2060	108	88
„	1.10^{-5}	6050	4300	3530	2220	109	95
Spartein	1.10^{-9}	5780	4460	3260	2380	101	101
„	1.10^{-8}	5780	4460	3260	2380	101	101
„	1.10^{-7}	5800	4400	3280	2320	101	99
„	1.10^{-6}	5640	4210	3120	2130	96	91
„	1.10^{-5}	5450	4210	2930	2130	90	91

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß der herzwirksamen Alkaloide: Akonitin, Erythrophlein und Spartein auf den anaeroben Kohlenhydratabbau im Gewebe untersucht. Die drei Alkaloide steigern in starken „therapeutischen" Verdünnungen die Milchsäurebildung aus Glukose durch Herzmuskelgewebe. Bei höheren Konzentrationen wird die Milchsäurebildung verzögert. Das Erythrophlein erweist sich dabei am wirksamsten. Der Abbau der Glukose durch Hirngewebe wird bei allen Konzentrationen gesteigert, desgleichen die Milchsäurebildung aus Hexosediphosphat durch quergestreifte Muskulatur. Die Spaltung des Glykogens zu Milchsäure wird abgesehen von gewissen Konzentrationen durch die Alkaloide herabgesetzt. Das Maximum der Hemmung liegt bei mittleren Verdünnungen. Auf die Stärkeverzuckerung durch Lebergewebe ist das Spartein fast ohne jeden Einfluß, während das Akonitin die Zuckerbildung in stärkeren Verdünnungen beschleunigt. Die Verbesserung der Herzleistung durch die Alkaloide beruht mit großer Wahrscheinlichkeit auf einer Verbesserung des Glukoseabbaus.

Lebenslauf.

Am 2. Juli 1910 wurde ich als Sohn des Pastoren P. Bomfleur in Schüttorf i. H. geboren. Nach 9jährigem Besuch der Elementarschule und der Rektoratschule daselbst, kam ich auf das Gymnasium Dionysianum zu Rheine, an dem ich im März 1929 das Zeugnis der Reife erhielt. Darauf studierte ich in Münster i. W. Zahnheilkunde und erhielt im Februar 1931 das Zeugnis der zahnmedizinischen Vorprüfung. Danach besuchte ich die Universitäten Münster i. W. und München und bestand im Juni 1934 das zahnmedizinische Staatsexamen in Münster i. W.

Wilhelm Bomfleur.